



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Medicina II

### **Síndrome da Veia Cava Superior**

### **Angioedema-*like***

Estudo baseado num caso clínico

Cláudia Sofia Silva Brazão

---

**Abril de 2018**



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Medicina II

### **Síndrome da Veia Cava Superior**

### **Angioedema-*like***

Estudo baseado num caso clínico

Cláudia Sofia Silva Brazão

**Orientado por:**

Professor Doutor Válder R. Fonseca

---

**Abril de 2018**

## RESUMO

**Introdução:** O angioedema caracteriza-se por edema periférico não pruriginoso e não eritematoso da pele e da mucosa respiratória e gastrointestinal. Fisiopatologicamente, pode resultar de excesso de histamina ou bradicinina, sendo que esta última engloba uma entidade importante – o angioedema adquirido, frequentemente associado a doenças linfoproliferativas. O Síndrome da Veia Cava Superior caracteriza-se por edema da face, pescoço e membros superiores, associado a dispneia, disfonia e aumento da circulação venosa torácica, resultante da obstrução do normal fluxo da veia cava superior, habitualmente por doenças malignas.

**Caso Clínico:** Mulher de 87 anos, internada por angioedema recorrente com cerca de 2 meses de evolução. A identificação de síndrome de *Horner* ao exame objetivo motivou a investigação clínica dirigida a uma causa obstrutiva do mediastino, tendo-se diagnosticado linfoma folicular mediastínico associado a síndrome da veia cava superior. Apesar de pouco provável e atendendo à investigação clínica realizada, não foi possível excluir a presença concomitante de angioedema paraneoplásico.

**Conclusão:** Este caso demonstra a ocorrência de uma manifestação clínica agressiva – o Síndrome da Veia Cava Superior – de um linfoma folicular (numa localização anatómica primária rara), habitualmente indolente e de baixa agressividade clínica. A apresentação clínica constitui um desafio fisiopatológico, já que não se enquadra nas manifestações clássicas do Síndrome da Veia Cava Superior. De facto, a apresentação clínica é mais sugestiva de angioedema que, no contexto clínico de uma doença linfoproliferativa, poderia corresponder a um síndrome paraneoplásico. Este caso demonstra a importância do reconhecimento das causas de pseudoangioedema.

**Palavras-chave:** Angioedema; Linfoma Folicular do Mediastino; Síndrome da Veia Cava Superior.

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

## ABSTRACT

**Introduction:** Angioedema is a non-pruritic, non-pitting peripheral oedema of the skin and respiratory and gastrointestinal mucosa. In terms of pathophysiology, angioedema may result from either an excess of histamine or bradykinin. One important form of bradykinin-mediated angioedema is acquired angioedema, which is frequently associated with lymphoproliferative disorders. Superior Vena Cava Syndrome consists of oedema of the face, neck and superior limbs, associated with dyspnoea, dysphonia and engorged veins in the upper chest, as a result of obstruction of the superior vena cava, most commonly caused by malignant diseases.

**Case Report:** An 87-year-old woman was admitted due to recurrent angioedema for the last 2 months. The identification of Horner syndrome in the physical exam raised the suspicion of a mediastinal obstructive cause, which led to a more detailed clinical investigation. A diagnosis of mediastinal follicular lymphoma associated with superior vena cava syndrome was made. Given the clinical investigation, although unlikely, it was not possible to completely rule out paraneoplastic angioedema.

**Conclusion:** This case highlights the occurrence of an aggressive clinical manifestation – Superior Vena Cava Syndrome – of a follicular lymphoma (in a rare anatomical primary location), which is usually indolent and non-aggressive. This clinical presentation is a pathophysiological challenge, given the fact that it is not included in the classical manifestations of Superior Vena Cava Syndrome. In fact, these clinical manifestations are more compatible with angioedema, which in a clinical context of a lymphoproliferative disorder could correspond to a paraneoplastic syndrome. This case highlights the importance of clinically recognising the several causes of pseudoangioedema.

**Keywords:** Angioedema; Mediastinal Follicular Lymphoma; Superior Vena Cava Syndrome.

This work points out the author's opinion.

## ÍNDICE

INTRODUÇÃO .....	5
Angioedema .....	5
Síndrome de <i>Horner</i> .....	8
Síndrome da Veia Cava Superior.....	9
Linfoma Não- <i>Hodgkin</i> .....	11
CASO CLÍNICO.....	13
DISCUSSÃO .....	19
Linfomas Não- <i>Hodgkin</i> do mediastino.....	19
SVCS e Linfoma Não- <i>Hodgkin</i> .....	20
SVCS como Síndrome angioedema-like (pseudoangioedema) .....	21
Angioedema Adquirido e Linfoma Não- <i>Hodgkin</i> .....	22
CONCLUSÃO .....	27
AGRADECIMENTOS .....	28
BIBLIOGRAFIA .....	29
ABREVIATURAS.....	35
ANEXOS .....	38
Tabelas Suplementares.....	38
Figuras Suplementares .....	40

## INTRODUÇÃO

### Angioedema

O angioedema é uma condição clínica caracterizada por edema do tecido conjuntivo subcutâneo e/ou submucoso, devido a extravasação vascular no contexto de um aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos [1].

Segundo dados da *World Allergy Organization*, o angioedema afeta todas as idades, com maior incidência após a adolescência e com pico na terceira década de vida [2]. Contudo, existem muito poucos estudos epidemiológicos exatos sobre esta entidade [3], pelo que a sua verdadeira incidência não é conhecida [4].

O angioedema manifesta-se por edema periférico não pruriginoso e não eritematoso da face, lábios, língua, pálpebras, região genital e extremidades, por edema da mucosa digestiva, podendo cursar com dor abdominal (por vezes o único sintoma de angioedema), sinais de obstrução intestinal ou abdómen agudo, e por edema da mucosa respiratória, causando disfonia e obstrução da via aérea com estridor e dispneia [4].

Do ponto de vista fisiopatológico, resulta dos efeitos celulares da libertação excessiva e inapropriada de histamina ou bradicinina (**Figura 1**) [1; 2], sendo que a definição do processo fisiopatológico subjacente é fundamental, já que apresenta importantes implicações terapêuticas [1].

A via histaminérgica ou alérgica é a mais comum e ocorre por desgranulação dos mastócitos com libertação consequente de histamina, leucotrienos, triptase e citocinas inflamatórias aquando da exposição a um alérgénio, após sensibilização prévia do sistema imune adaptativo [1; 2]. A histamina atua nos recetores H1 e H2 das células endoteliais, condicionando edema [4].

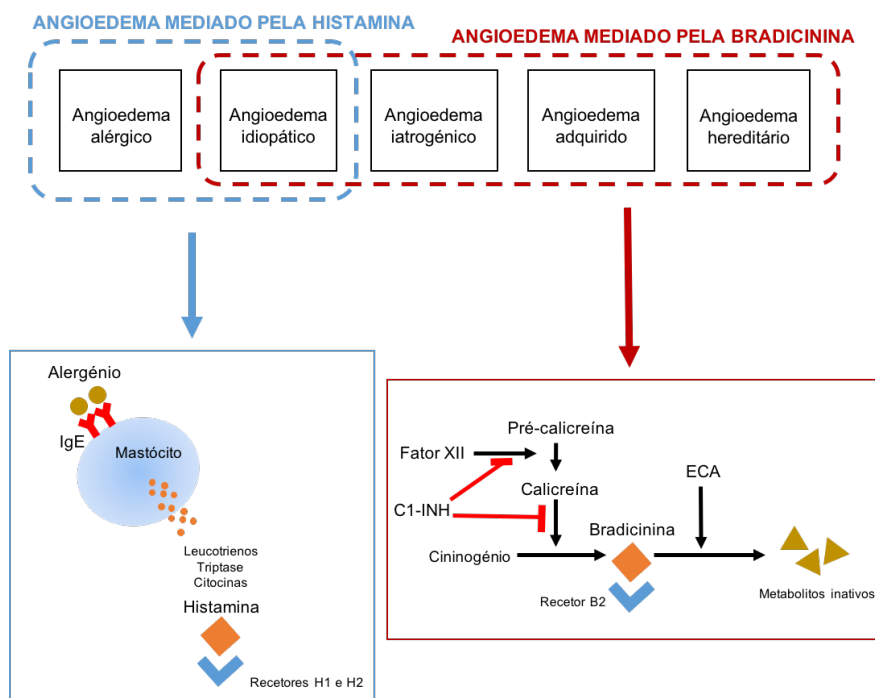
O angioedema mediado pela bradicinina resulta do aumento deste péptido vasoativo (**Figura 2**). A bradicinina é sintetizada a partir da via da calicreína-cinina, sendo que o C1-Inibidor (C1-INH), uma serina protease, funciona como potente inibidor desta via e também do C1, da plasmina e do fator XII. Quando existe uma deficiência (parcial ou completa) de C1-INH (em quantidade ou função), há perda da inibição sobre a via da calicreína-cinina, ocorrendo clivagem da pré-calicreína em calicreína pelo fator XII, com produção de cininogénio (precursor da bradicinina). A bradicinina é inativada pela enzima conversora da angiotensina, pela dipeptidil-peptidase 4 e pela neprililina, pelo que alterações nestas enzimas podem também contribuir para o aumento deste mediador.

A bradicinina liga-se aos recetores B2 do endotélio da vasculatura subcutânea e submucosa, condicionando aumento da permeabilidade vascular e edema [1; 2; 3].

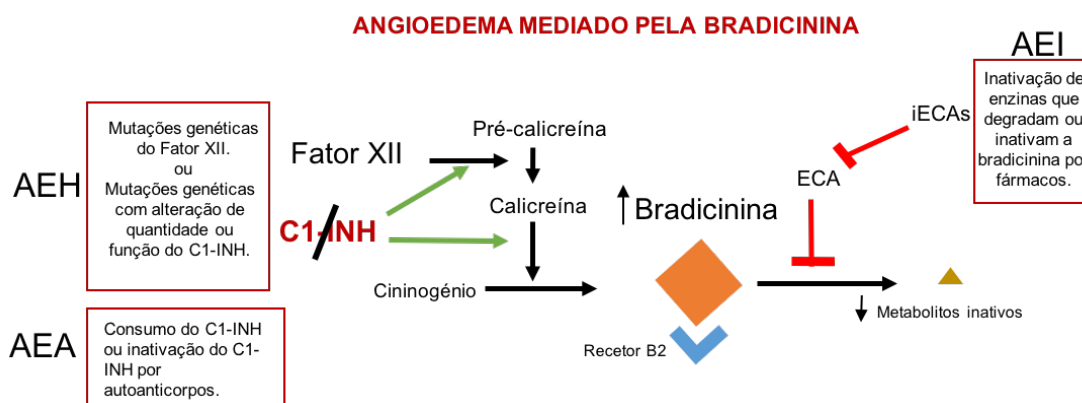
O angioedema mediado pela bradicinina divide-se em diversos subtipos: angioedema hereditário (AEH), angioedema adquirido (AEA) e angioedema iatrogénico (AEI) [5; 6]. A forma hereditária, na maioria dos casos, corresponde a uma doença genética autossómica dominante, embora uma parte possa ocorrer por mutações de novo. Esta divide-se classicamente em dois tipos: a) deficiência quantitativa do C1-INH (85% dos casos), b) deficiência qualitativa do C1-INH (cerca de 15% dos casos). Existem ainda casos reportados de AEH com C1-INH normal, cujo mecanismo fisiopatológico está relacionado com uma mutação do fator XII (fator de *Hageman*) [2; 4]. Os doentes com AEH apresentam episódios recorrentes de edema em diversas localizações, com início na infância, associados a história familiar [4]. Na forma adquirida, existe deficiência de C1-INH por excesso de consumo desta proteína (tipo I) ou por inativação proteica por autoanticorpos (tipo II) [2], em contexto de doenças infecciosas (hepatites, infeções parasitárias), autoimunes e neoplásicas [5], com especial destaque para os Linfomas de Células B [7]. Nestes casos, não existe história familiar e os sintomas surgem geralmente após os 40 anos de idade [1]. Ambos os casos se acompanham frequentemente de hipocomplementémia [6]. O Angioedema Iatrogénico resulta da inibição das enzimas que inativam a bradicinina por fármacos (por exemplo, inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECAs) ou anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)), com consequente acumulação desse péptido [1]. Além das duas principais vias fisiopatológicas descritas anteriormente, existe um terceiro tipo de angioedema, cujo mecanismo ainda não está esclarecido: o angioedema idiopático. Este é definido como três ou mais episódios de angioedema no período de um ano, de causa indeterminada, sendo, por isso, um diagnóstico de exclusão [1; 2; 6].

Na abordagem etiopatogénica dos doentes com suspeita de angioedema, é importante a obtenção de uma história clínica completa, sobretudo no que diz respeito à existência de outras manifestações clínicas dos vários órgãos e sistemas, episódios semelhantes anteriores, medicação habitual e história familiar, complementada com um exame físico exaustivo [4], nomeadamente o exame dermatológico que, pela existência ou não de urticária, permite perceber a possível fisiopatologia subjacente e orientar a investigação etiológica e a decisão terapêutica [1]. Assim será possível compreender se o doente apresenta Angioedema ou um Síndrome Angioedema-like (pseudoangioedema), nomeadamente Anasarca, Doença Tiroideia, Macroglossia, Doença Granulomatosa,

Dermatomiosite, Síndrome da Veia Cava Superior, Perturbação Factícia ou Simulação, entre outros [1; 8]. Na investigação deste quadro clínico estão recomendados o doseamento de IgE total e específica, frações C3 e C4 do complemento, o C1-INH quantitativo e funcional, C1q, autoanticorpos, velocidade de sedimentação (VS), proteína C reativa (PCR), função tiroideia, marcadores tumorais como  $\beta$ -2-microglobulina, e estudos imagiológicos [4].



**Figura 1 - Fisiopatologia do angioedema** (adaptado de LoVerde, *et al.* [1], Misra, *et al.* [2] e Hahn, *et al.* [3]). IgE, Imunoglobulina E. C1-INH, C1-Inibidor. ECA, Enzima Conversora da Angiotensina.



**Figura 2 - Fisiopatologia do angioedema mediado pela bradicina** (adaptado de LoVerde, *et al.* [1], Misra, *et al.* [2] e Hahn, *et al.* [3]). C1-INH, C1-Inibidor. ECA, Enzima Conversora da Angiotensina. iECAs, Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina. AEH, Angioedema Hereditário. AEA, Angioedema Adquirido. AEI, Angioedema Iatrogénico.



No que diz respeito à terapêutica, esta varia consoante a etiologia e fisiopatologia subjacentes. No angioedema mediado pela histamina, utilizam-se corticosteroides, anti-histamínicos e adrenalina. Nos casos de AEH, estão recomendadas as seguintes abordagens farmacológicas: C1-INH recombinante ou purificado, Icatibant (antagonista dos recetores B2 da bradicinina), Ecallantide (inibidor da caliceína) e agentes antifibrinolíticos como ácido aminocapróico. No AEA, além dos fármacos referidos para a forma hereditária, o tratamento da causa subjacente é fundamental, podendo *per se* levar à remissão dos episódios de edema [1]. No angioedema iatrogénico causado por iECAs está indicada a suspensão do fármaco, tendo-se utilizado em alguns casos o Icatibant, embora tenha sido comprovada a sua ineficácia neste contexto recentemente [9].

O prognóstico desta condição clínica depende diretamente da sua causa [5]. Quando o angioedema tem uma causa subjacente identificável, nomeadamente doença neoplásica ou autoimune, o tratamento destas doenças resulta na melhoria dos sintomas e diminuição da recorrência dos episódios [6], embora o prognóstico global reflita habitualmente o da doença subjacente [5]. O angioedema de causa indeterminada apresenta uma evolução clínica muito imprevisível [5]. O AEH necessita de tratamento *ad eternum* [1]. De referir que a mortalidade dos episódios agudos de angioedema é muito baixa (inferior a 2%) [1].

### **Síndrome de *Horner***

O Síndrome de *Horner* (SH) é caracterizado pela presença de miose com pupilas normorreativas, ptose parcial, anidrose e enoftalmia, com integridade dos movimentos oculares. O SH resulta de uma alteração da função das cadeias nervosas do sistema nervoso simpático ipsilaterais que inervam o olho e a face [10].

A lesão neurológica pode ocorrer a diferentes níveis anatómicos: primeiro neurónio (SH central), com núcleo no hipotálamo pósterio-lateral e trajeto descendente ao longo do tronco cerebral até à sinapse com o segundo neurónio (13% dos casos); segundo neurónio (SH pré-ganglionar), com núcleo na medula espinhal cervical e trajeto adjacente ao ápex pulmonar, ascendendo pelo gânglio estrelado até à sinapse com o terceiro neurónio (43% dos casos); terceiro neurónio (SH pós-ganglionar), com núcleo no gânglio cervical superior e trajeto ao longo da parede da carótida interna, atravessando o seio cavernoso e terminando no globo ocular (44% dos casos) [10; 11].

O SH central raramente surge isolado, sendo, na maioria das vezes, parte de uma constelação de sintomas neurológicos. A sua etiologia é identificada em apenas 60% dos casos: lesões de estruturas neurológicas do hipotálamo, tálamo, mesencéfalo,

protuberância, bulbo raquidiano ou medula espinhal cervical e torácica superior. Os mecanismos destas lesões incluem: isquemia (sendo a isquemia do território da artéria cerebral posterior a causa mais frequente de SH central), trauma, processos inflamatórios, infecciosos ou neoplásicos [10, 11]. O SH pré-ganglionar é frequentemente causado por lesões da medula espinhal cervicotorácica, plexo braquial, ápex do pulmão ou região cervical anterior, de cariz traumático ou tumoral (este último responsável por 25% dos casos), sendo que os tumores do pulmão e mediastínicos são os mais comuns [10; 11]. As doenças linfoproliferativas e metástases de tumores sólidos são causas raras de SH pré-ganglionar [10]. O SH pós-ganglionar pode ter como causas as lesões do gânglio cervical superior, artéria carótida interna ou seio cavernoso, de etiologia vascular (disseção, trombose, aterosclerose, aneurisma), traumática, tumoral ou inflamatória, sendo a causa mais frequente e importante a disseção da artéria carótida interna [10].

Relativamente à investigação diagnóstica, para além da avaliação clínica cuidada e detalhada, está recomendada a avaliação imagiológica da cabeça e pescoço, orientada pela hipótese diagnóstica etiológica colocada após a avaliação clínica [12]. A terapêutica e o prognóstico deste síndrome dependem da causa subjacente [10; 11].

### **Síndrome da Veia Cava Superior**

O Síndrome da Veia Cava Superior (SVCS) é uma entidade clínica que resulta da obstrução do normal fluxo sanguíneo na veia cava superior (VCS) [13]. Fisiopatologicamente, pode ocorrer por compressão extrínseca ou por obstrução intraluminal (por trombose ou infiltração tumoral) [14]. Estima-se que esta condição clínica afete aproximadamente quinze mil pessoas por ano nos Estados Unidos da América [15].

As manifestações clínicas dependem do grau e rapidez da instalação da obstrução venosa, do desenvolvimento de circulação colateral e do processo etiológico subjacente. Os principais sinais e sintomas são: edema e eritema da face, habitualmente matutinos (pletora facial), do pescoço e dos membros superiores. Para além destes sintomas, podem também ocorrer dispneia, tosse não produtiva, disfonia, disfagia e dor torácica. Os sintomas indicativos de maior gravidade são: dificuldade respiratória com ortopneia, cefaleias, alterações visuais, lipotímia, síncope, letargia, irritabilidade e alterações do comportamento. No exame objetivo, além do edema da face, pescoço e membros superiores, são de realçar: ingurgitamento venoso jugular, circulação venosa colateral visível no tórax, cianose, taquicardia, taquipneia e estridor [14]. Estas manifestações são

geralmente progressivas, embora possam melhorar à medida que a circulação colateral se desenvolve [5]. Este síndrome pode ter como complicações edema laríngeo, edema cerebral, diminuição do débito cardíaco com hipotensão e fenômenos tromboembólicos pulmonares (se a causa subjacente for trombose da VCS) [15].

Relativamente à etiologia, cerca de 60 a 85% dos casos de SVCS são de causa maligna [16]. Os quadros malignos de SVC ocorrem predominantemente em indivíduos do sexo masculino com idades compreendidas entre os 50 e os 70 anos, sendo os tipos histológicos mais frequentemente associados ao SVCS o cancro do pulmão, nomeadamente o Tumor de Pequenas Células (28%) e o de Não Pequenas Células (25%), Linfoma Não-*Hodgkin* (10%), metástases ganglionares (10%), Timoma, entre outros menos prevalentes. Nos últimos anos tem-se verificado um aumento de incidência das causas benignas do SVCS. Estas ocorrem maioritariamente em indivíduos com idades compreendidas entre os 30 e os 40 anos, destacando-se as infecciosas (Tuberculose, Sífilis, Histoplasmose, Actinomicose), autoimunes (Sarcoidose), endocrinológicas (Bócio), cardiovasculares (Pericardite, Mixoma Auricular, Aneurismas aórticos, Fístulas arteriovenosas, Vasculites), iatrogénicas (fibrose mediastínica pós-irradiação, trombose da VCS por uso de cateteres centrais) ou idiopáticas [15–18]. O diagnóstico do SVCS é clínico, complementado pela avaliação imagiológica com Tomografia Computorizada (TC) Torácica com contraste endovenoso [14; 18; 19].

Os objetivos terapêuticos do SVCS são o alívio dos sinais e sintomas e a resolução da causa subjacente [19]. A terapêutica de emergência é necessária nos casos de SVCS que sejam acompanhados de edema cerebral, edema da via aérea ou compromisso hemodinâmico [13]. A colocação percutânea de stent intravascular é a medida que mais rapidamente proporciona melhoria da sintomatologia, podendo ser realizada mesmo em caso de trombose venosa, embora não tenha sido demonstrado nenhum benefício na sobrevida [17]. A Radioterapia (RT) de emergência pode também ser utilizada nas causas malignas [14].

Nos casos em que o tratamento não é emergente, utilizam-se medidas de suporte como elevação da cabeceira da cama, dieta pobre em sal, oxigenoterapia suplementar [14], e terapêutica médica, sendo frequentemente utilizados os corticosteroides (Dexametasona) e diuréticos de ansa (Furosemida). Estas abordagens são, contudo, empíricas, já que o seu benefício não foi demonstrado [13; 14]. Em caso de trombose da veia cava superior, a terapêutica trombolítica e a anticoagulante poderão ser consideradas, apesar do seu uso ser controverso e só estar demonstrado um claro benefício quando a trombose é causada

por cateter intravenoso [14; 15]. No SVCS maligno o tratamento da neoplasia é considerado a terapêutica de primeira linha [13].

O prognóstico do SVCS depende da etiologia [18]. Nos casos de SVCS maligno a sobrevida média dos doentes é de seis meses [13; 18], sendo que a terapêutica antineoplásica adequada à histologia é o único fator com impacto comprovado na sobrevida [17].

### **Linfoma Não-Hodgkin**

Os Linfomas são tumores sólidos com origem nas células da linhagem linfóide hematopoética, podendo surgir por expansão clonal de linfócitos em vários estadios de diferenciação, com evolução clínica e características morfológicas e moleculares distintas [20]. Classicamente, estes tumores dividem-se em Não *Hodgkin* (LNH) – 90% – e *Hodgkin* – 10% [20; 21].

Os LNH correspondem a um grupo heterogêneo de doenças malignas, sendo na sua maioria derivados de Linfócitos B (85 a 90% dos casos), com um espectro de gravidade que pode variar entre baixo grau ou indolente e alto grau ou agressivo [21].

Epidemiologicamente, os novos casos de LNH em 2015 nos Estados Unidos da América corresponderam a 4 a 5% de todos os cancros diagnosticados nesse ano [21; 22]. A frequência relativa de cada subtipo varia geograficamente, sobretudo pelas diferenças quanto aos fatores ambientais, estilos de vida e *background* genético. Nos países em desenvolvimento, a média da idade de diagnóstico é menor, há uma maior frequência relativa de Linfomas de Células T e NK e menor de Células B e maior número de linfomas agressivos, comparativamente aos países desenvolvidos. A sobrevida dos LNH é, globalmente, menor na raça negra (63%) do que na raça caucasiana (73%) [23]. Diversos fatores de risco estão associados à patogénese dos LNH: história familiar, determinados polimorfismos genéticos (por exemplo, nos genes da interleucina 10, fator de necrose tumoral, metionina-sintase e timidilato-sintase), obesidade, doenças inflamatórias e autoimunes, fármacos (como Cimetidina e AINEs), algumas infeções (vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), *Helicobacter pylori*, vírus de *Epstein-Barr* (EBV), vírus da Hepatite C (VHC), vírus Linfotrófico T Humano tipo 1 (HTLV1), entre outros) e exposição prévia a radioterapia ou quimioterapia [21; 23; 24].

As manifestações clínicas clássicas são adenopatias persistentes indolores e sintomas constitucionais (classicamente designados “sintomas B”) como febre persistente, sudorese noturna e perda ponderal não intencional [21; 22]. Contudo, estes sintomas

variam de acordo com a localização do tumor, a sua velocidade de crescimento e o seu grau de agressividade. Desta forma, os linfomas de baixo grau manifestam-se habitualmente por adenopatias periféricas indolores de crescimento lento e citopénias (por envolvimento medular), sendo raro o envolvimento extranodal e os sintomas B. Contrariamente, os linfomas de alto grau manifestam-se por adenopatias de crescimento rápido, envolvimento extranodal frequente (trato gastrointestinal ou geniturinário, baço, fígado, pele, medula óssea, sistema nervoso central) e ainda sintomas B muito debilitantes [25; 26]. O diagnóstico é baseado nos achados clínicos complementados por dados laboratoriais que permitem a caracterização morfológica e fenotípica da população clonal [21], sendo que, entre os vários subtipos de LNH, os dois mais frequentes são o Linfoma Difuso de Grandes Células B e o Linfoma Folicular, que em conjunto correspondem a cerca de 65% de todos os LNH [21; 27]. O estadiamento é baseado na classificação de *Ann Arbor* [26; 28; 29].

## **CASO CLÍNICO**

M.A.C.T.G.F., 87 anos, sexo feminino, caucasiana, reformada (antiga comerciante).

Residente em domicílio próprio, autónoma. Viúva.

Internada por angioedema recorrente.

### **Antecedentes Pessoais**

Hipertensão arterial (HTA) essencial. Divertículo esofágico superior. Perturbação depressiva. Arritmia não especificada. Diagnóstico de tuberculose pleural aos 19 anos, sem sequelas. Na infância refere episódios de pieira recorrente com sensação de aperto torácico concomitante, aquando da exposição, na Primavera, a ambientes com pólen, contudo, nega diagnóstico formal de Asma ou Rinite Alérgica.

G3P2A0 (gravidez ectópica).

Cirurgias: intervenção cirúrgica no contexto de gravidez ectópica.

Alergias: Diclofenac. Sem outras alergias medicamentosas, cutâneas, alimentares ou respiratórias conhecidas.

Medicação: Furosemida 40mg 1/dia; Bisoprolol 5mg, 1/dia; Trazodona 50mg 1/dia.

Sem história familiar relevante.

### **História da Doença Atual**

Em Abril de 2017, a doente refere aparecimento de edema labial e palpebral que, apesar de intermitente, tinha recorrência diária e se associava sensação de corpo estranho ocular, epífora bilateralmente, coriza e sensação de aperto laríngeo, com rouquidão e dispneia. Estes episódios não eram precedidos pela exposição a fármacos ou produtos de aplicação cutânea que não fossem habituais para a doente, nem se associavam a lesões cutâneas urticariformes. A doente refere ainda perda ponderal não quantificada e anorexia não seletiva desde o início desta sintomatologia.

Ao longo dos meses seguintes, a doente recorreu várias vezes a serviços de urgência hospitalar e consultas médicas, onde recebeu terapêutica com colírios oculares, corticosteroides sistémicos e anti-histamínicos, para além de ter sido suspensa a terapêutica com Lisinopril, que a doente realizava há vários anos para tratamento da HTA. Após os ciclos de terapêutica prescritos a doente refere melhoria dos sintomas, sendo habitualmente muito rápida – em “alguns minutos” (*sic*) – quando era medicada com corticosteroides endovenosos. Por mais um dos episódios de edema recorrente, com as mesmas características acima descritas, a doente recorreu ao Serviço de Urgência do

Centro Hospitalar Lisboa Norte do Hospital de Santa Maria dois meses depois do início da sintomatologia, tendo sido observada pelo otorrinolaringologista de urgência que documentou a presença de edema retrofaríngeo e das bandas ventriculares, com glote permeável e cordas vocais móveis e simétricas, sem edema. A doente ficou internada no Serviço de Medicina 2B para investigação etiológica, tendo realizado terapêutica com Prednisolona 20mg uma vez por dia, Ácido Aminocapróico 2,5g uma vez por dia, Ranitidina 50mg 8h/8h e Loratadina 10mg 12h/12h, bem como a restante terapêutica habitual, com melhoria clínica.

### Exame Objetivo

Doente com bom estado geral, vígil com valor de *Glasgow Coma Scale* (GCS) de 15, orientada e colaborante. Apirética. Tensão arterial de 171/95mmHg e frequência cardíaca de 85bpm, com pulsos periféricos amplos, regularmente regulares e simétricos. Eupneica em repouso com saturação periférica de oxigénio de 95% em ar ambiente. Mucosas descoradas e hidratadas. Acianótica e anictérica. Edema palpebral, labial e cervical marcado, duro, sem outras particularidades. Ptose palpebral esquerda com miose e discreta enoftalmia ipsilaterais. Sem pletora facial. Sem ingurgitamento venoso jugular ou refluxo hepatojugular. Sem sopros cervicais, sem tiromegália. Sem adenomegalias periféricas palpáveis. Edema ligeiro dos membros superiores. Na auscultação cardíaca, sons cardíacos presentes, normofonéticos e rítmicos, sem extrassons ou sopros audíveis. Na auscultação pulmonar, murmúrio vesicular presente e simétrico, sem ruídos adventícios audíveis. Abdómen globoso com ruídos hidroaéreos normoativos, mole, depressível e indolor à palpação superficial e profunda, sem massas ou organomegalias palpáveis, sem defesa ou reação peritoneal. Membros inferiores com ligeiro edema maleolar bilateral (godet +), sem sinais de trombose venosa profunda. Sem alterações semiológicas na avaliação mamária e sem outras alterações neurológicas para além das já descritas.

Perante o quadro clínico descrito foram colocadas as seguintes hipóteses diagnósticas: **a) Angioedema Recorrente, b) Síndrome da Veia Cava Superior**. Foi ainda assumido o diagnóstico de **Síndrome de Horner Incompleto Esquerdo**.

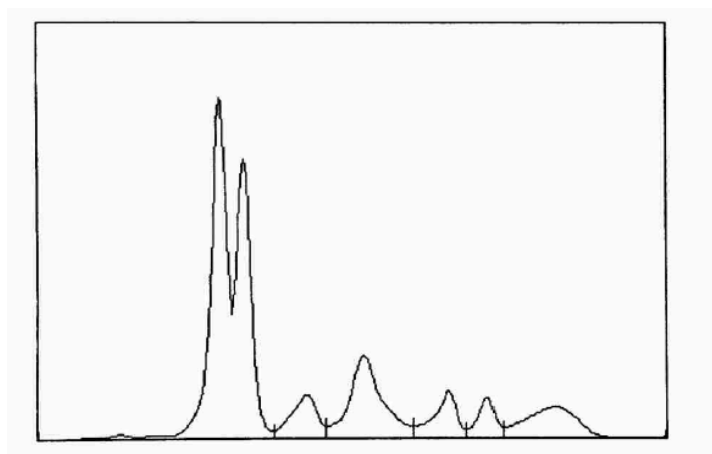
Atendendo à identificação semiológica do Síndrome de *Horner*, existem dois grupos de entidades patológicas que podem explicar as hipóteses diagnósticas anteriormente apresentadas:

1. Doenças obstrutivas ou ocupando espaço no mediastino, que explicam o Síndrome da Veia Cava Superior e o Síndrome de *Horner*.
2. Doenças sistêmicas, autoimunes e neoplasias (por mecanismos paraneoplásicos), que explicam o Angioedema recorrente, o Síndrome da Veia Cava Superior e o Síndrome de *Horner*, no caso de serem neoplasias com localização mediastínica.

De forma a esclarecer o diagnóstico, foi realizada a investigação complementar apresentada em seguida.

### Avaliação Complementar de Diagnóstico

Na avaliação analítica, destacava-se: **Hb 11,1g/dL**; **Htc 34,1%**; VGM 93,3fL; HGM 30,5pg; RDW 14,2%CV; Leucócitos  $8,100 \times 10^9/L$ ; Neutrófilos  $6,370 \times 10^9/L$ ; Eosinófilos  $0,010 \times 10^9/L$ ; Basófilos  $0,010 \times 10^9/L$ ; Linfócitos  $1,280 \times 10^9/L$ ; Monócitos  $0,430 \times 10^9/L$ ; **VS 40mm**; **PCR 2,53mg/dL**; Plaquetas  $265 \times 10^9/L$ ; aPTT 27,3/31,0 segundos; TP 11,7/11,6 segundos; Ureia 24mg/dL; Creatinina 0,72mg/dL;  $Na^+$  135mmol/L;  $K^+$  4,1mmol/L;  $Ca^{2+}$  9,2mg/dL;  $PO_4^{3-}$  2,8mg/dL;  $Mg^{2+}$  2,0mg/dL; Ácido Úrico 2,9mg/dL; AST 11U/L; ALT 11U/L; GGT 17U/L; Bilirrubina Total 0,69mg/dL; **LDH 272U/L**; CK Total 30U/L; **Proteínas Totais 5,3g/dL**; **Albumina 3,1g/dL/58,8%**;  **$\alpha 1$  0,3g/dL/6,5%**;  **$\alpha 2$  0,8g/dL/15,5%**;  **$\beta 1$  0,3g/dL/6,0%**;  **$\beta 2$  0,2g/dL/4,1%**;  **$\gamma$  0,5g/dL/9,1%**; Eletroforese de Proteínas com **Bisalbuminemia e ligeira alteração do perfil eletroforético (Figura 3)**; Ferro 73,5 $\mu$ g/dL; UIBC 229 $\mu$ g/dL; CTFF 303 $\mu$ g/dL; Saturação da Transferrina 24%; **Ferritina 151,3  $\mu$ g/L**; **Vitamina B12 110pg/mL**; Folatos séricos 12,4ng/mL; **Haptoglobina 385mg/dL**.



**Figura 3 – Eletroforese de Proteínas.**



Na avaliação endocrinológica, destacava-se: TSH 1,27uU/mL; **FT3 1,76pg/mL**; FT4 1,16ng/dL; Anticorpos Anti-TPO <5 U/mL; Anticorpos Anti-TG <10U/mL; Anticorpos anti-TSH (TRAbs) 0,58U/L.

Na avaliação imunológica, destacava-se: C3 111mg/dL; C4 33mg/dL; CH50 62,1 U/mL; **C1 inibidor 44,6 mg/dL**; C1 inibidor funcional (C1-INH) 72%; **IgG 595mg/dL** (IgG1 429mg/dL, **IgG2 158mg/dL**, IgG3 12mg/dL, **IgG4 2mg/dL**); **IgA 27mg/dL**; **IgM 15mg/dL**; IgE Total 7,6U/L; cadeia leve K 164mg/dL; **cadeia leve L 77mg/dL**; imunofixação do soro: ausência de componente monoclonal; ANA, ENA, anti-dsDNA, anti-CCP, anti-Histonas, FR e ANCA's negativos; anti-LKM, AMA e ASMA negativos; Enzima Conversora da Angiotensina 16U/L.

Na avaliação serológica, destacava-se: Anti-HIV1/2 negativo, AgHBS negativo, **anti-HBS positivo (>1000U/L)**, **anti-HBC positivo**, Anti-VHC negativo.

Na TC Torácica (Figura 4), destacava-se: “Volumosa massa mediastínica com captação heterogênea do contraste, localizada desde a fúrcula esternal até à carina, medindo 105x70x80 milímetros. A lesão encarcera os troncos venosos braquiocefálicos, com obliteração completa dos seus lúmens e trombose da veia cava superior proximal. A massa não tem plano de clivagem com os troncos arteriais braquiocefálicos, arco aórtico, artéria pulmonar direita, glândula tireóideia, traqueia, esôfago e esterno. Várias adenopatias látero-cervicais, axilares esquerdas, subcarinais e pré-vasculares de pequenas dimensões; micronódulos pulmonares dispersos. Na região cervical existe um preenchimento hipodenso do espaço retrofaríngeo, sem outras alterações cervicais.”



*Figura 4 – Corte axial de TC de Tórax, com visualização da volumosa massa mediastínica.*

Na Ecografia Abdominal, destacava-se: “Fígado de dimensões ligeiramente aumentadas, com contornos regulares e ecoestrutura homogênea nos segmentos passíveis de visualização. Vesícula e vias biliares sem alterações. Segmentos visualizados do pâncreas e do baço sem evidentes alterações. Não se visualizou líquido intraperitoneal livre.”

Na TC Crânio-encefálica, não foram encontradas alterações. Foram ainda realizados Mamografia, Ecografia Mamária, EcoDoppler dos Vasos do Pescoço e Transcraniano e Ecocardiograma Transtorácico que não mostraram alterações. A Endoscopia Digestiva Alta mostrou hérnia do hiato e lesões sugestivas de candidíase esofágica (que foram comprovadas pela observação histológica de hifas).

Tendo em conta os dados adicionais da avaliação complementar, admitiram-se as seguintes hipóteses diagnósticas: **Linfoma Não-Hodgkin; Timoma; Neoplasia do Pulmão; Neoplasia da Tiróide.**

A avaliação complementar permitiu comprovar o diagnóstico de SVCS (trombose total de um segmento proximal da VCS e compressão dos troncos venosos braquiocefálicos) e permitiu ainda encontrar a causa do Síndrome de *Horner* (massa mediastínica a realizar compressão extrínseca nas vias neuronais do sistema nervoso simpático). Contudo, a apresentação clínica da doente não é típica de SVCS, pelo que a hipótese da existência concomitante de um Angioedema Paraneoplásico não pode ser excluída. A presença de Disalbuminémia torna mais provável, de entre as neoplasias que se podem localizar no mediastino, a hipótese de Linfoma Não-Hodgkin.

Para determinar a etiologia da massa mediastínica procedeu-se à realização de biópsia ecoguiada, cuja avaliação histológica demonstrou: “Proliferação difusa de células linfóides de tamanho pequeno a médio, com núcleos irregulares, alguns com pequeno nucléolo visível. Não se observam mitoses, nem imagens de apoptose; no estudo imunohistoquímico, são imunorreativas para CD20, bcl-2, bcl-6, PAX-5 e CD10; são negativas para TdT, CD3, CD5, ciclina D1 e CD23; o índice proliferativo (ki67) é baixo. Conclusão: Linfoma Não-Hodgkin B, com características de Linfoma Folicular Difuso, nesta amostra. Contudo, face ao contexto clínico, poderá não ter sido interessado componente de alto grau.”

Foi assumido o diagnóstico de **Linfoma Não-*Hodgkin* de Células B Folicular Primário do Mediastino**.

### **Seguimento e Evolução**

Após a avaliação complementar, foi substituída a terapêutica com Prednisolona e Loratadina por Dexametasona 20mg 1id e iniciada terapêutica com Enoxaparina 100mg 1id, verificando-se redução do edema da face, pescoço e membros superiores. A doente foi transferida para o Serviço de Hematologia, tendo iniciado quimioterapia com R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina e Prednisolona). Contudo, a doente acabou por falecer após o quarto ciclo de R-CHOP.

## DISCUSSÃO

O caso clínico apresentado corresponde a um Linfoma Não-*Hodgkin* Folicular, em localização mediastínica, associado a Síndrome da Veia Cava Superior com uma apresentação clínica particular: angioedema-like. O quadro clínico iniciou-se pela presença de edema labial e palpebral intermitente e recorrente, com sensação de aperto laríngeo, rouquidão e dispneia, aspetos sugestivos de angioedema. Concomitantemente foi objetivado um Síndrome de *Horner* esquerdo incompleto pelo que, mesmo na ausência de quadro consumptivo ou sintomas B exuberantes, foi equacionada a hipótese de massa compressiva mediastínica. Foi diagnosticado um Linfoma Não-*Hodgkin* associado a Síndrome da Veia Cava Superior (por trombose *in situ* e compressão extrínseca). A apresentação clínica descrita, bem como os fenómenos paraneoplásicos descritos nos Linfomas Não-*Hodgkin* tornam mandatória a discussão entre Síndrome da Veia Cava Superior com manifestações angioedema-like e Síndrome da Veia Cava Superior e Angioedema Paraneoplásico.

### **Linfomas Não-*Hodgkin* do mediastino**

O envolvimento secundário dos gânglios linfáticos mediastínicos ocorre em 15 a 25% dos doentes com LNH e essa frequência é idêntica nos linfomas foliculares e nos linfomas difusos [30; 31]. O mediastino é, pois, um local frequente de envolvimento extranodal secundário, contudo é raro existir uma massa tumoral linfóide individualizada de localização primária mediastínica [32]. A doença linfoproliferativa primária do mediastino é definida, segundo alguns autores, como aquela cuja manifestação inicial é causada por compressão de estruturas do mediastino [31], sendo que, no diagnóstico diferencial de massas mediastínicas, o linfoma é uma das hipóteses mais comuns e importantes [33]. O mediastino pode ser o único local de envolvimento em linfomas agressivos, os quais frequentemente se manifestam como SVCS [30].

A entidade clínica mais adequadamente caracterizada é o Linfoma de Células B Primário do Mediastino (PMBL), um subtipo específico de DLBCL (10% de todos os casos), que corresponde ao linfoma que mais frequentemente tem como local primário o mediastino [30]. Este pode ter características histológicas, imunohistoquímicas e moleculares muito variáveis [30].

A maioria dos estudos sobre linfomas com envolvimento primário do mediastino conclui que estes são quase sempre linfomas agressivos, de padrão histológico difuso, com afeção

de estruturas vitais, rápida progressão e mau prognóstico [31; 34; 35] (**Tabela Suplementar 1**).

Assim se depreende que é raro um LNH de histologia folicular ser mediastínico, como acontece no caso clínico em discussão neste trabalho, sendo que este tipo de LNH constitui geralmente um desafio diagnóstico [16; 36]. De facto, apenas existe um artigo publicado na literatura [36], sob a forma de caso clínico, que mostra a ocorrência de linfoma folicular primário do mediastino (**Tabela Suplementar 2 e Figura Suplementar 1**), corroborando a raridade deste caso em discussão.

Na biópsia que foi realizada, o padrão histológico encontrado foi folicular difuso, embora tenha sido admitido que, face ao contexto clínico, poderá não ter sido interessado componente de alto grau, o que explicaria melhor a apresentação clínica mais agressiva. Poderia também ser um linfoma indolente em processo de transformação num linfoma mais agressivo [21]. Esta transformação de linfoma folicular em linfoma mais agressivo (nomeadamente DLBCL) não é considerada uma transformação histológica, mas sim progressão natural da doença [25], ocorrendo a uma taxa de 2% por ano ao longo da evolução da doença [22] em 22 a 30% dos doentes [37], sendo que quase todos os doentes com LF apresentam posteriormente DLBCL em análises histológicas autópticas [25].

### **SVCS e Linfoma Não-Hodgkin**

Os LNH são a causa de 10% dos casos de SVCS maligno [16], e 4% de todos os LNH cursam com SVCS, sendo que a incidência varia de acordo com o tipo histológico [18]. A maioria dos casos constituem linfomas agressivos, nomeadamente o linfoma difuso de grandes células B (cerca de 60% dos casos) [18]. É raro o linfoma folicular manifestar-se como SVCS e é particularmente excepcional que este síndrome seja a sua manifestação inicial [16; 18]. Hohloch, *et al.* [17] num estudo retrospectivo de 124 doentes com SVCS maligno demonstrou que apenas 5 doentes apresentam linfomas indolentes como causa subjacente. De facto, não existe nenhum artigo publicado na literatura, sob a forma de caso clínico, que mostre a ocorrência de SVCS em doentes com linfoma folicular (**Tabela Suplementar 2 e Figura Suplementar 2**).

Contudo, alterando as modalidades da pesquisa bibliográfica (**Tabela Suplementar 2 e Figura Suplementar 3**), existe um artigo na literatura, na forma de caso clínico, de Grant, *et al.* [16], que descreve um caso de linfoma folicular com envolvimento mediastínico cuja primeira manifestação foi SVCS e, curiosamente, também apresentava padrão infiltrativo difuso, como o do caso clínico em discussão neste trabalho. Este dado sugere

que: não terá sido interessado componente de alto grau no material da biópsia, ou que seria um linfoma folicular com transformação agressiva (como descrito anteriormente), ou ainda que o padrão histológico infiltrativo difuso nestes linfomas poderá associar-se a um comportamento mais agressivo.

Este caso demonstra a ocorrência de uma manifestação clínica agressiva – o SVCS – de um linfoma folicular, habitualmente indolente e de baixa agressividade clínica. Para além desta associação, a apresentação clínica, com edema recorrente e intermitente com resposta imediata à corticoterapia, constitui um desafio fisiopatológico, já que não se enquadra nas manifestações clássicas do SVCS. Consequentemente, ou o SVCS tinha um carácter intermitente pela diminuição da massa tumoral pela corticoterapia simulando um angioedema ou a doente apresentava concomitantemente angioedema paraneoplásico.

### **SVCS como Síndrome angioedema-like (pseudoangioedema)**

O SVCS constitui um importante diagnóstico diferencial do Angioedema [1], sendo considerado, por isso, uma das formas de pseudoangioedema [8].

Existem diversas síndromes angioedema-like, nomeadamente Anasarca, Doença Tiroideia, Macroglossia, Doença Granulomatosa, Dermatomiosite, Síndrome da Veia Cava Superior, entre outros [8; 38]. O SVCS, em fases iniciais, pode ser confundido com angioedema pelo desenvolvimento lento de dispneia, tosse, rouquidão e edema da face (presente em 82% dos doentes com SVCS [17; 38]) e extremidades dos membros superiores. A presença de circulação colateral do tórax e agravamento dos sintomas em decúbito dorsal deverá fazer suspeitar de SVCS, em detrimento de angioedema [8; 39].

Contudo, o angioedema é habitualmente episódico, contrariamente ao SVCS que é progressivo e contínuo [38], salvo raras exceções: alguns doentes podem ter SVCS crónico e assintomático que pode, a qualquer momento, progredir repentinamente, por exemplo por obstrução aguda significativa da veia, com edema súbito da face e membros superiores e sensação de obstrução iminente da via aérea superior (sintomas idênticos aos do angioedema). Isto pode acontecer em doentes com SVCS subclínico que sejam submetidos a fluidoterapia intensiva, procedimentos cirúrgicos, posição de decúbito prolongada ou até por trombose venosa *in situ* de rápida progressão [38; 40]. Assim, o SVCS pode mimetizar uma reação alérgica aguda [41]. Pope, *et al.* [42] descreveu um caso de um doente de 84 anos com três admissões hospitalares num período de oito semanas, por edema facial intermitente, que foi inicialmente interpretado como

angioedema, à semelhança do caso em discussão. Após investigação complementar, diagnosticou-se SVCS por compressão extrínseca causada por neoplasia do pulmão. Desta forma, depreende-se que existem casos de SVCS que se manifestam de forma intermitente e não apresentam a evolução gradual típica. Neste estudo de caso não há referência ao tempo de resposta aos corticosteroides. Além disso, trata-se de um caso de cancro do pulmão e não de LNH.

Os corticosteroides interferem com o volume, a estrutura e função do tecido linfóide [43], constituindo ainda um dos elementos dos regimes de quimioterapia para as doenças linfoproliferativas [44]. Contudo, o tempo necessário para se verificar melhoria sintomática do edema facial obstrutivo após redução do volume tumoral induzida por corticoterapia parece ser mais longo do que apenas alguns minutos (como se verificou neste caso) [45; 46]. Burton, *et al.* [47] demonstrou que os corticosteroides demoram pelo menos oito horas para destruir as células tumorais linfóides *in vitro* e esses efeitos só se verificam em células que estão intactas e metabolicamente ativas. De facto, não se encontrou nenhum artigo publicado na literatura, ensaio clínico ou de outro tipo, sobre o efeito isolado dos corticosteroides no SVCS maligno, especialmente no que respeita ao tempo que decorre desde a administração dos fármacos até à melhoria da sintomatologia (**Tabela Suplementar 2 e Figura Suplementar 4**).

Apenas existem quatro artigos publicados em formato “*case report*” na literatura (**Tabela Suplementar 2 e Figura Suplementar 5**) que descrevem situações em que o Angioedema e o SVCS foram hipóteses diagnósticas paralelas na abordagem dos doentes. Curiosamente, um dos artigos descreve um caso de SVCS que se manifestou de forma intermitente, o único encontrado na literatura à semelhança do caso em discussão [42]. Em dois desses quatro casos, as duas entidades referidas existiram em simultâneo, num deles angioedema idiopático com SVCS por irradiação prévia do pescoço [48] e noutro SVCS por colocação de cateter central em doente com AEH [49]. Assim, não existe nenhum estudo publicado em que tenha existido simultaneamente angioedema adquirido paraneoplásico e SVCS, como poderá ter acontecido no caso em discussão.

### **Angioedema Adquirido e Linfoma Não-Hodgkin**

Neste caso, o edema palpebral e labial recorrente foi inicialmente interpretado como angioedema.

O aparecimento da sintomatologia após os 40 anos, a ausência de história familiar, a exclusão de angioedema causado por iECAs ou outros fármacos ou ainda alérgenos, apontavam para um Angioedema Adquirido [1].

O AEA foi primeiramente descrito em 1972 por Cadwell, *et al.*, curiosamente num doente com linfoma [50]. Apesar de o mecanismo fisiopatológico subjacente a esta entidade clínica ainda não ser completamente compreendido [7], considera-se que esteja associado à deficiência quantitativa ou qualitativa de C1-INH, por excesso de consumo desta proteína (tipo I) ou por inativação por autoanticorpos (tipo II) [2], em contexto de doenças infecciosas, autoimunes e neoplásicas [7] (cerca de metade dos doentes com AEA, têm uma doença maligna subjacente [51]). A alteração do C1-INH associa-se a aumento da bradicinina e hiperativação da via clássica do complemento, frequentemente com hipocomplementémia [6; 51], sendo os achados laboratoriais típicos a diminuição dos níveis antigénicos e funcionais de C1-INH, de C4 e C1q, com C3 normal [7].

O angioedema pode ser uma manifestação paraneoplásica que, embora muito rara (apenas algumas centenas de casos foram descritos na literatura até agora), é um fenómeno bem reconhecido nas DLP [51]. Mais de 50% dos doentes com AEA têm ou virão a ter uma doença hematológica de células linfóides, cuja gravidade pode variar entre Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado (MGUS) (35% dos casos) e LNH de células B (20% dos casos) [6; 7]. Os LNH de células B são os linfomas que mais frequentemente se associam a AEA, sendo que este é mais comum nos linfomas indolentes, nomeadamente linfoma esplénico da zona marginal, mas não linfoma folicular como neste caso [6; 7; 50]. De facto, apenas existe um artigo publicado na literatura, em formato caso clínico, em que o angioedema adquirido paraneoplásico se associou a linfoma folicular [52] (**Tabela Suplementar 2 e Figura Suplementar 6**).

O angioedema habitualmente precede o diagnóstico de uma DLP, em aproximadamente três meses a sete anos [53], ou, menos frequentemente, pode surgir vários anos depois do mesmo [7]. Contudo, é raro que o angioedema seja a primeira manifestação de uma doença hematológica [7], como neste caso.

Acredita-se, pois, que todos os doentes com AEA apresentam algum tipo de desregulação dos linfócitos B [54], o que é corroborado por estudos que demonstram melhoria da sintomatologia e normalização dos valores laboratoriais do complemento com Rituximab nestes doentes, até mesmo na ausência de DLP [50; 55].



No caso descrito, vários aspetos questionam a ocorrência de um verdadeiro AEA, nomeadamente:

- 1) O angioedema paraneoplásico associado a DLP habitualmente condiciona hipocomplementémia [2; 6]. Contudo, a doente não apresenta nenhuma das alterações laboratoriais típicas;
- 2) O angioedema mediado pela bradicinina habitualmente tem fraca resposta à terapêutica tradicional com corticosteroides e anti-histamínicos [56]. No caso em discussão, a doente apresentava melhoria dos sintomas em minutos após terapêutica com corticosteroides endovenosos.

Embora o mecanismo fisiopatológico mais aceite para explicar o AEA seja a alteração do C1-INH, poderão haver outros mecanismos subjacentes a este processo paraneoplásico que ainda não sejam conhecidos e que não consigamos detetar pela avaliação clínica complementar disponível atualmente. Ainda é controverso se todos os casos de AEA representam um espectro clínico variado de um mesmo processo fisiopatológico ou representam entidades clínicas diferentes [51]. O angioedema do caso em discussão poderá ter um mecanismo diferente dos classicamente conhecidos, pelo que a ausência de alterações nos testes laboratoriais poderá não excluir a presença desta doença. Por exemplo, poderiam existir autoanticorpos contra outros mediadores e componentes das vias da calicreína ou do sistema do complemento que justificassem a presença de angioedema sem as alterações laboratoriais típicas.

Além disso, tem-se vindo a verificar que as alterações do complemento no AEA não são universais nem constantes, mas antes flutuantes. As análises laboratoriais podem estar completamente normais no início da doença e apenas aparecerem alterações quando a doença já está bem estabelecida [51; 57]. Isto pode explicar o facto de, no caso clínico descrito, a avaliação analítica estar inalterada nestes aspetos, sobretudo porque apenas se realizou um doseamento isolado.

O valor do C4 enquanto teste de rastreio para AEA tem sido questionado, uma vez que existem vários doentes com níveis de C4 normais [4]. O C1q encontra-se diminuído em 56 a 94% de todos os casos de AEA, pelo que ainda assim se considera uma ferramenta de diagnóstico útil [58]. Contudo, este valor não foi doseado no caso clínico em discussão e, para além disso, os níveis de C1q só estão diminuídos no AEA de tipo I pelo elevado catabolismo de C1-INH [4]. Na literatura existe um caso clínico semelhante, descrito por Gaur, *et al.* [59], de AEA associado a LNH com valores analíticos do complemento e C1-

INH constantemente normais, tendo-se atribuído este achado à possível existência de um mecanismo fisiopatológico alternativo ainda não conhecido. Porém, este doente apresentava hipergamaglobulinémia monoclonal e McLean-Tooke, *et al.* [60] considera que a presença de paraproteinémia pode interferir com os ensaios imunológicos, revelando valores laboratoriais de complemento falsamente normais. Esta premissa não pode explicar a inexistência de hipocomplementémia na doente em discussão, já que esta apresentava hipogamaglobulinémia. Um outro teste laboratorial que poderia ter sido realizado é o doseamento de autoanticorpos contra o C1-INH, que, caso presentes, justificariam o angioedema, ainda na ausência de défices do complemento. Porém, estes anticorpos apenas são detetados em 70% dos doentes [61].

Assim se depreende que existe dificuldade e controvérsia na utilização de marcadores para diagnóstico e classificação de angioedema. Para outras formas de angioedema mediado pela bradicinina além do AEH, os aspetos do diagnóstico e tratamento são ainda muito pouco conhecidos [61].

Assim, os motivos que poderiam justificar a atipia do angioedema paraneoplásico deste caso: a) a doente poderia ter outra condição clínica que causasse angioedema por um mecanismo distinto não diretamente relacionado com o C1-INH, concomitantemente à DLP; b) a doente poderia não ter angioedema, mas sim outra doença que o simulasse (angioedema-like), nomeadamente o SVCS.

Para poder compreender se a doente teria, de facto, angioedema, qual o mecanismo subjacente ao mesmo e ainda o elo de causalidade com a DLP, sugerem-se alguns testes que poderiam ter sido realizados:

- 1) Doseamento de bradicinina e outros péptidos relacionados, embora os níveis plasmáticos de bradicinina sejam sujeitos a muitas variações consoante os sistemas do complemento, cinina-caliceína, a fibrinólise, os fatores inflamatórios, bem como múltiplas substâncias endógenas, metabolitos, enzimas e ainda fármacos [56];
- 2) Biópsia do tecido afetado no momento do edema para verificar se existia, histologicamente, vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular típicas da fisiopatologia do angioedema;
- 3) Pesquisar anticorpos contra outros componentes das vias da caliceína e bradicinina;

- 4) Estudos moleculares do Recetor de Células B (BCR) de células do linfoma para verificar se existia especificidade para algum dos componentes destas vias.

Este caso clínico constitui um verdadeiro desafio semiológico e fisiopatológico. A apresentação clínica inicial foi extremamente sugestiva de angioedema e apenas em consequência da identificação semiológica do síndrome de *Horner* se suspeitou da possibilidade de existir outra causa subjacente ao edema facial recorrente, tendo-se estabelecido o diagnóstico final de Síndrome da Veia Cava Superior associado a Linfoma Folicular Primário do Mediastino. A apresentação atípica deste SVCS não permitiu excluir a existência simultânea de angioedema adquirido paraneoplásico (fenómeno bem reconhecido em associação com LNH indolentes). Contudo, várias características deste caso não se enquadram no angioedema paraneoplásico clássico, pelo que se considerou tratar-se de um Síndrome da Veia Cava Superior com carácter angioedema-like, enaltecendo a importância de incluir este síndrome no diagnóstico diferencial de edema facial recorrente.

## CONCLUSÃO

Este caso descreve um Linfoma Folicular sob a forma de Linfoma Primário do Mediastino associado a Síndrome da Veia Cava Superior, com características semiológicas de pseudoangioedema.

É particularmente notória a raridade da localização anatômica do Linfoma Folicular e da apresentação clínica do Síndrome da Veia Cava Superior que constitui um verdadeiro desafio clínico e fisiopatológico. Por um lado, as doenças linfoproliferativas podem associar-se a síndrome da veia cava superior e angioedema adquirido (ainda que a sua concomitância seja uma exceção), mas, por outro lado, a interpretação clínica inicial de angioedema não é habitual num síndrome da veia cava superior, sobretudo, se as suas manifestações forem típicas.

Assim, este caso demonstra a importância da identificação semiológica do síndrome de *Horner* no esclarecimento diagnóstico do edema facial, enaltecendo a importância de considerar o diagnóstico de síndrome da veia cava superior como síndrome angioedema-like.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de expressar a minha gratidão e apreço por todos aqueles que contribuíram, com a sua disponibilidade, estímulo e empenho para a realização deste trabalho.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer aos meus pais pelo acompanhamento constante e incondicional ao longo de todo o meu percurso académico e por terem contribuído para a formação da pessoa que sou hoje e a médica que serei no futuro.

Gostaria de manifestar os meus sinceros agradecimentos ao Professor Doutor Válder R. Fonseca por ter orientado a realização do meu Trabalho Final de Mestrado, pela sua disponibilidade, cordialidade, ajuda e dedicação, as quais foram de extrema importância para a concretização deste projeto, e por ter proporcionado uma aprendizagem fundamental para a minha formação clínica e científica.

Por fim, gostaria de deixar um agradecimento ao Professor Doutor Rui M. M. Victorino, na qualidade de Diretor do Serviço de Medicina II do Hospital de Santa Maria, por ter autorizado a elaboração deste trabalho.

## BIBLIOGRAFIA

1. LoVerde D., Files D. C., Krishnaswamy G. (2017) Angioedema. *Critical Care Medicine*. 45; 4: 725–735.
2. Misra L., Khurmi N., Trentman T. L. (2016) Angioedema: Classification, management and emerging therapies for the perioperative physician. *Indian Journal of Anaesthesia*. 60; 8: 534–541.
3. Hahn J., Hoffmann T. K., Bock B., Nordmann-Kleiner M., Trainotti S., Greve J. (2017) Angioedema. *Deutsches Arzteblatt International*. 114: 489–496.
4. Wilkerson R. G. (2012) Angioedema in the emergency department: an evidence-based review. *Emergency Medicine Practice*. 14: 1–21.
5. Boyce J. A., Austen K. F. 376. Allergies, Anaphylaxis and Systemic Mastocytosis. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill 2016, 19<sup>th</sup> edition, pp 2113-2124.
6. Wu M. A., Perego F., Zanichelli A., Cicardi M. (2016) Angioedema Phenotypes: Disease Expression and Classification. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 51; 2: 162–169.
7. Gunatilake S. S., Wimalaratna H. (2014) Angioedema as the first presentation of B-cell non-Hodgkin lymphoma – an unusual case with normal C1 esterase inhibitor level: a case report. *BMC Research Notes*. 7; 1: 495-499.
8. Andersen M. F., Longhurst H. J., Rasmussen E. R., Bygum A. (2016) How not to be misled by disorders mimicking angioedema: A review of pseudoangioedema. *International Archives of Allergy and Immunology*. 169; 3: 163–170.
9. Sinert R., Levy P., Bernstein J. A., Body R., Sivilotti M. L. A., Moellman J., Schranz J., Baptista J., Kimura A., Nothaft W. (2016) Randomized Trial of Icatibant for Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Upper Airway Angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology Practice*. 5; 5: 1402–1409.
10. Kanagalingam S., Miller N. (2015) Horner syndrome: clinical perspectives. *Eye and Brain*. 7: 35–46.
11. Walton K., Buono L. M. (2003) Horner syndrome. *Current Opinion in Ophthalmology*. 14; 6: 357–63.
12. Davagnanam I., Fraser C. L., Miszkiel K., Daniel C. S., Plant G. T. (2013) Adult Horner's syndrome: a combined clinical, pharmacological, and imaging algorithm. *Eye*. 27; 3: 291–8.
13. Yu J. B., Wilson L. D., Detterbeck F. C. (2008) Superior Vena Cava Syndrome - A

- Proposed Classification System and Algorithm for Management. *Journal of Thoracic Oncology*. 3; 8: 811–814.
14. Flounders J. A. (2003) Superior Vena Cava Syndrome. *Oncology Nursing Forum*. 30; 4: 84–90.
  15. Wilson L. D., Detterbeck F. C., Yahalom J. (2007) Superior Vena Cava Syndrome with Malignant Causes. *New England Journal of Medicine*. 356: 1862-1869.
  16. Grant S., Meykler S. (2014) Superior vena cava syndrome as an initial presentation of low-grade follicular lymphoma. *The Journal of Community and Supportive Oncology*. 12; 11: 415–417.
  17. Hohloch K., Bertram N., Trümper L., Beissbarth T., Griesinger F. (2014) Superior vena cava syndrome caused by a malignant tumor: a retrospective single-center analysis of 124 cases. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 140; 12: 2129–2134.
  18. Lepper P. M., Ott S. R., Hoppe H., Schumman C., Stammberger U., Bugalho A., Freese S., Schmucking M., Blumstein N. M., Diehm N., Bals R., Hamacher J. (2011) Superior Vena Cava Syndrome in Thoracic Malignancies. *Respiratory Care*. 56; 5: 653–666.
  19. Nunnelee J. D. (2007) Superior vena cava syndrome. *Journal of Vascular Nursing*. 25; 1: 2–5.
  20. Nogai H., Dörken B., Lenz G. (2011) Pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 29; 14: 1803–1811.
  21. Armitage J. O., Gascoyne R. D., Lunning M. A., Cavalli F. (2017) Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 6736;16: 1–13.
  22. Ansell S. M. (2015) Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*. 90; 8: 1152–1163.
  23. Perry A. M., Diebold J., Nathwani B., Maclellan K., Muller-Hermelink H., Bast M., Boilesen E., Weisenburger D. (2016) Non-hodgkin lymphoma in the developing world: Review of 4539 cases from the international Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. *Haematologica*. 101; 10: 1244–1250.
  24. Alexander D. D., Mink P., Adami H., Chang E., Cole P., Mandel J., Trichopoulos D. (2007). The non-Hodgkin lymphomas: A review of the epidemiologic literature. *International Journal of Cancer*. 120; 14: 1–39.
  25. Longo D. L. 134. Malignancies of Lymphoid Cells. In Kasper D. L., Fauci A. S., Hauser S. L., Longo D. L., Jameson J. L. *Harrison's Principles of Internal*

- Medicine*. McGraw-Hill 2016, 19<sup>th</sup> edition, pp 695–710.
26. Dreyling M., Ghielmini M., Rule S., Salles G., Vitolo U., Ladetto M. (2016) Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 27: v83–v90.
  27. Sant M., Allemani C., Tereanu C., Angelis R., Capoccacia R., Visser O., Gragera R., Maynadié M., Simonetti A., Lutz J. M., Berrino F. (2010) Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: Results of the HAEMACARE project. *Blood*. 116; 19: 3724–3734.
  28. Mounier M., Bossard N., Remontet L., Belot A., Minicozzi P., Angelis R., Capoccacia R., Iwaz J., Monnereau A., Troussard X., Sant M., Maynadié M., Giorgi R. (2015) Changes in dynamics of excess mortality rates and net survival after diagnosis of follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma: Comparison between European population-based data (EUROCare-5). *Lancet Haematology*. 2; 11: e481–e491.
  29. Tilly H., Gomes da Silva M., Vitolo U., Jack A., Meignan M., Lopez-Guillermo A., Walewski J., André M., Johnson P. W., Pfreundschuh M., Ladetto M. (2015) Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 26: v116–v125.
  30. Vitolo U., Seymour J. F., Martelli M., Illerhaus G., Illidge T., Zucca E., Campo E., Ladetto M. (2016) Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 27: v91–v102.
  31. Lichtenstein A. K., Levine A., Taylor C. R., Boswell W., Rossman S., Feinstein D., Lukes R. J. (1980) Primary mediastinal lymphoma in adults. *The American Journal of Medicine*. 68 (4): 509–514.
  32. Pallangyo P., Nicholaus P., Lyimo F., Urio E., Kisenge P., Janabi M. (2017) Primary mediastinal large B cell lymphoma in a woman who is human immunodeficiency virus positive presenting with superior vena cava syndrome: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 11 (1): 38-51.
  33. Petersdorf S. H., Wood D. E. (2000) Lymphoproliferative disorders presenting as mediastinal neoplasms. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 12 (4): 290–300.
  34. Yousem S. A., Warnke R. A., Weiss L. M. (1985) Primary Mediastinal Non-Hodgkin Lymphoma: a morphologic and immunologic study of 19 cases. *American Journal*



- of Clinical Pathology*. 83 (6): 676–80.
35. Al-Sharabati M., Chittal S., Duga-Neulat I., Laurent G., Mazerolles C., Al-Saati T., Brousset P., Delsol G. (1991) Primary anterior mediastinal B-cell lymphoma: a clinicopathological and imunohistochemical study of 16 cases. *Cancer*. 67: 2579-2587.
  36. Inoue M., Nakajima T., Tsujimura H., Itami M., Sakairi Y., Kimura H., Iizasa T. (2010) Mediastinal Follicular Lymphoma Diagnosed with Multidirectional Analysis Using Tissue Samples Obtained by EBUS-TBNA. *Internal Medicine*. 49: 2147–2149.
  37. Hennessy B. T., Hanrahan E. O., Daly P. A. (2004) Non-Hodgkin lymphoma: an update. *Lancet Oncology*. 5: 341–353.
  38. Akarsu S., Canturk E. 15. Pseudoangioedema. In Kartal S. P., Kutlubay Z. *A Comprehensive Review of Urticaria and Angioedema*. INTECH, 2017. 1<sup>st</sup> Edition, pp 227–240.
  39. Burgdorff T., Douwes E., Bogenrieder T., Szeimies R. M., Hohenleutner M., Landthaler M., Stolz W. (2001). Superior vena cava syndrome: an important differential diagnosis in patients with facial edema. *Acta Dermato-Venereologica*. 81 (3): 205–206.
  40. Power C. K., Buggy D., Keogh J. (1997) Acute uperior vena caval syndrome with airway obstruction following elective mediastinoscopy. *Anaesthesia*. 52: 989-992.
  41. Parikh R., Stanley J., Tandon R. (2016). Superior Vena Cava Syndrome Masquerading as Angioedema. *Journal of Intensive and Critical Care*. 2 (2): 1–3.
  42. Pope C., Pillai S. K. G. (2014) Intermittent facial swelling. *BMJ Case Reports*. 10: 2013–2015.
  43. Lamar Z. S. (2016) The Role of Glucocorticoids in the Treatment of Non- Hodgkin Lymphoma. *Annals of Hematology and Oncology*. 3 (7): 3–7.
  44. Moreno A., Colon-Otero G., Solberg L. A. (2000) The Prednisone Dosage in the CHOP Chemotherapy Regimen for Non-Hodgkin’s Lymphomas (NHL): Is There a Standard? *Oncologist*. 5 (3): 238–249.
  45. Jain R., Bansal D., Marwaha R. K., Singhi S. (2013) Superior mediastinal syndrome: Emergency management. *Indian Journal of Pediatrics*. 80 (1): 55–59.
  46. Rachna S., Bhat A. S. (2011) Management of Common Oncologic Emergencies. *Indian Journal of Pediatrics*. 78 (6): 709–717.
  47. Burton A. F., Storr J. M., Dunn W. L. (1967) Cytolytic Action Of Corticosteroids On

- Thymus And Lymphoma Cells In Vitro. *Canadian Journal of Biochemistry*. 45: 289–297.
48. Eastman J.J., Kim A. S. (2017) A patient with idiopathic angioedema presenting with superior vena cava syndrome and lymphedema. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 118 (3): 257–58.
49. Yoo S. M., Khan D. A. (2013) Implantable venous access device associated complications in patients with hereditary angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 1 (5): 524–25.
50. Castelli R., Zanichelli A., Cicardi M., Cugno M. (2013) Acquired C1-inhibitor deficiency and lymphoproliferative disorders: A tight relationship. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 87 (3): 323–332.
51. Otani I. M. and Banerji A., (2017) Acquired C1 Inhibitor Deficiency. *Immunolgy and Allergy Clinics of North America*. 37 (3): 497–511.
52. Guilarte M., Luengo O., Nogueiras C., Labrador-Horrilo M., Muñoz E., López A., Cardona V. (2008) Acquired angioedema associated with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 18 (2): 126-130.
53. Castelli R., Deliliers D. L., Zingale L. C., Pogliani E. M., Cicardi M. (2007) Lymphoproliferative disease and acquired C1-inhibitor deficiency. *Haematologica*. 92: 716–8.
54. Cugno M., Castelli R., Cicardi M. (2008) Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency: A bridging condition between autoimmunity and lymphoproliferation. *Autoimmunity Reviews*. 8 (2): 156–159.
55. Lam D. H., Levy N. B., Nickerson J. M., Gruenberg D. A., Lansigan F. (2012) Acquired angioedema and Marginal Zone Lymphoma. *Jouurnal of Clinical Oncology*. 30 (16): 151-153.
56. Ismail S., Cheng L., Grigoriadou S., Laffan J., Menon M. (2015) Lesson of the month 2: The limitations of steroid therapy in bradykinin-mediated angioedema attacks. *Clinical Medicine*. 15 (1): 101–103.
57. Cicardi M., Zingale L. C., Pappalardo E. (2003) Autoantibodies and Lymphoproliferative Diseases in Acquired C1-Inhibitor Deficiency. *Medicine*. 82 (4): 274–281.
58. Breitbart S. I., Bielory L. (2010) Acquired angioedema: Autoantibody associations and C1q utility as a diagnostic tool. *Allergy and Asthma Proceedings*. 31 (5): 428–

434.

59. Gaur S., Cooley J., Aish L., Weinstein R. (2004) Lymphoma-associated paraneoplastic angioedema with normal C1-inhibitor activity: Does danazol work? *American Journal of Hematology*. 77 (3): 296–298.
60. McLean-Tooke A., Stroud C., Sampson A., Spickett G. (2007) Falsely normal C4 in a case of acquired C1 esterase inhibitor deficiency. *Journal of Clinical Pathology*. 60 (5): 565–566.
61. Craig T. J., Bernstein J. A., Farkas H., Bouillet L., Boccon-Gibod I. (2014) Diagnosis and treatment of bradykinin-mediated angioedema: Outcomes from an angioedema expert consensus meeting. *International Archives of Allergy and Immunology*. 165 (2): 119–127.

## ABREVIATURAS

AEA, Angioedema Adquirido  
AEH, Angioedema Hereditário  
AEI, Angioedema Iatrogénico  
AgHBS, Antígeno S do Vírus da Hepatite B  
AINEs, Anti-inflamatórios Não Esteroides  
ALT, Alanina Aminotransferase  
AMA, Anticorpos anti-mitocôndria  
ANA, Anticorpos anti-nucleares  
ANCA, Anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos  
anti-CCP, Anticorpos anti-péptidos citrulinados cíclicos  
anti-dsDNA, Anticorpos anti-DNA de dupla cadeia  
anti-HBS, Anticorpo anti-Antígeno S do vírus da Hepatite B  
anti-HBC, Anticorpo anti-Antígeno C do vírus da Hepatite B  
anti-LKM, Anticorpos anti-microsomas do fígado e rim  
Anti-TG, Anticorpo anti-tiroglobulina  
Anti-TPO, Anticorpo anti-tiroperoxidase  
Anti-VHC, Anticorpo anti-vírus da Hepatite C  
aPTT, Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada  
ASMA, Anticorpos anti-músculo liso  
AST, Aspartato Aminotransferase  
B2, Recetor da Bradicinina 2  
BCR, Recetor de Células B  
C1-INH, C1-Inibidor  
C1, Componente 1 do Complemento  
C1q, Componente 1q do Complemento  
C3, Componente 3 do Complemento  
C4, Componente 4 do Complemento  
Ca<sup>2+</sup>, Cátion Cálcio  
CD3, Cluster de Diferenciação 3  
CD5, Cluster de Diferenciação 5  
CD10, Cluster de Diferenciação 10  
CD20, Cluster de Diferenciação 20

CD23, Cluster de Diferenciação 23  
CK, Creatinina Cinase  
CTFF, Capacidade Total de Fixação do Ferro  
DLBCL, Linfoma Difuso de Grandes Células B  
DLP, Doenças Linfoproliferativas  
EBV, Vírus de *Epstein-Barr*  
ECA, Enzima Conversora da Angiotensina  
ENA, Antígenos Nucleares extraíveis  
FL, Linfoma Folicular  
FR, Fator Reumatoide  
FT3, Fração livre de Triiodotironina  
FT4, Fração livre de Tiroxina  
GCS, *Glasgow Coma Scale*  
GGT, Gama Glutamil Transferase  
H1, Recetor da Histamina 1  
H2, Recetor da Histamina 2  
Hb, Hemoglobina  
HGM, Hemoglobina Globular Média  
HIV, Vírus da Imunodeficiência Humana  
HTA, Hipertensão Arterial  
Htc, Hematócrito  
HTLV1, Vírus Linfotrópico Humano tipo 1  
iECAs, Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina  
IgA, Imunoglobulina A  
IgE, Imunoglobulina E  
IgG, Imunoglobulina G  
IgM Imunoglobulina M  
K<sup>+</sup>, Catião Potássio  
ki67, Índice Proliferativo  
LDH, Lactato Desidrogenase  
LNH, Linfoma Não-*Hodgkin*  
Mg<sup>2+</sup> Catião Magnésio  
MGUS, Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado  
Na<sup>+</sup>, Catião Sódio

NK, *Natural-killer*

PAX-5, *Paired Box 5*

PCR, Proteína C Reativa

PMBL, Linfoma de Grandes Células Primário do Mediastino

PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>, Ânion Fosfato

QT, Quimioterapia

R-CHOP, Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisolona

RDW, *Red Cell Distribution Width*

RT, Radioterapia

SH, Síndrome de *Horner*

SVCS, Síndrome da Veia Cava Superior

TC, Tomografia Computorizada

TdT, *Terminal Deoxynucleotidyl Transferase*

TP, Tempo de Protrombina

TRAbs, Anticorpo anti-recetor de TSH

TSH, Hormona Tiroestimulante

UIBC, *Capacidade de fixação do ferro insaturado*

VCS, Veia Cava Superior

VGM, Volume Globular Médio

VS, Velocidade de Sedimentação

## ANEXOS

### Tabelas Suplementares

<b>Estudos</b>	<b>Nº de doentes</b>	<b>Nº de doentes com linfoma primário do mediastino</b>	<b>Nº de doentes com linfomas primários do mediastino indolentes</b>
Lichtenstein, <i>et al.</i> (1980) <sup>31</sup>	184	17	0
Yousem, <i>et al.</i> (1985) <sup>34</sup>	19	19	1
Al Sharabati, <i>et al.</i> (1991) <sup>35</sup>	16	16	0
<b>Total</b>	219	52	1

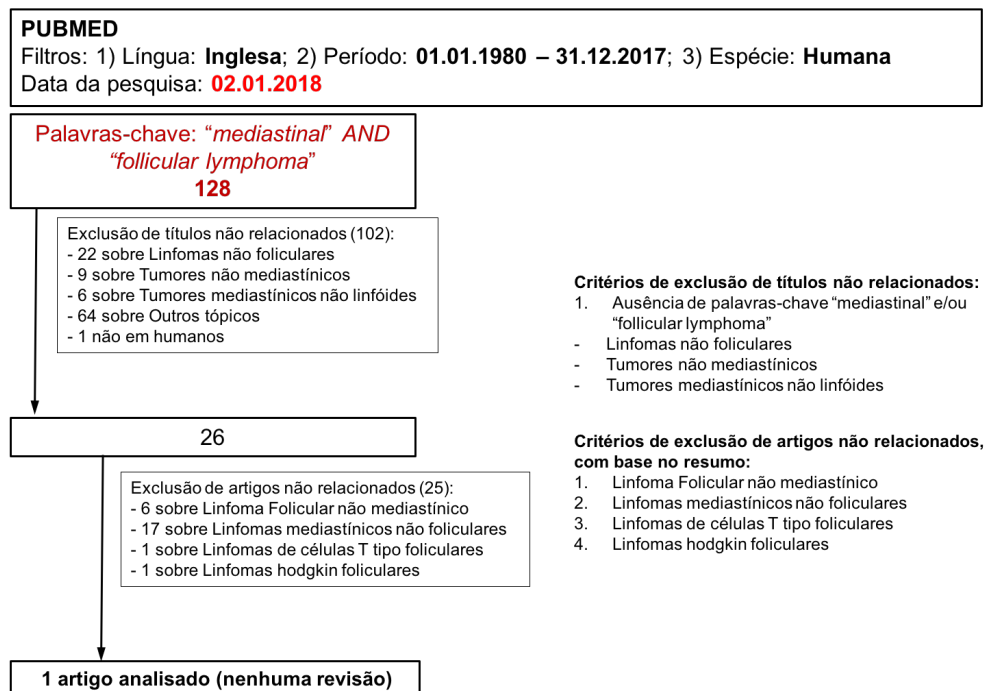
**Tabela Suplementar 1 – Prevalência de linfomas indolentes primários do mediastino.**

Palavras-chave	Língua	Espécie	Período de análise	Nº de artigos encontrados	CrITÉRIOS de exclusão	Nº de artigos analisados
“mediastinal” AND “follicular lymphoma”	Inglesa	Humana	01-01-1980 a 31-12-2017	128	<b>Títulos não relacionados:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Linfomas não foliculares</li> <li>- Tumores não mediastínicos</li> <li>- Tumores mediastínicos não linfóides</li> </ul> <b>Artigos não relacionados:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Linfoma Folicular não mediastínico</li> <li>- Linfomas mediastínicos não foliculares</li> <li>- Linfomas de células T tipo foliculares</li> <li>- Linfomas <i>Hodgkin</i> foliculares</li> </ul>	1
“superior vena cava syndrome” AND “lymphoma” NOT “hodgkin”	Inglesa	Humana	01-01-1980 a 31-12-2017	132	<b>Títulos não relacionados:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SVCS benigno</li> <li>- SVCS maligno causado por tumores não linfóides</li> <li>- Tumores sem SVCS</li> </ul> <b>Artigos não relacionados:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Artigos que apenas abordam SVCS</li> <li>- Artigos que apenas abordam LNH</li> <li>- SVCS maligno causado por tumores não linfóides</li> </ul>	40
“superior vena cava syndrome” AND “follicular lymphoma”	-	-	01-01-1980 a 31-12-2017	6	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Linfomas agressivos</li> <li>- Ausência de SVCS</li> </ul>	2
“steroids” AND “superior vena cava syndrome”	Inglesa	Humana	01-01-1980 a 31-12-2017	54	<b>Títulos não relacionados:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausência de palavras-chave “superior vena cava syndrome” e/ou “lymphomas not hodgkin”</li> </ul> <b>Artigos não relacionados:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SVCS benigno</li> <li>- Ausência de referência à terapêutica</li> </ul>	11
“superior vena cava syndrome” AND/AS “angioedema”	Inglesa	Humana	01-01-1980 a 31-12-2017	8	<b>Títulos não relacionados:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Títulos sem as palavras-chave ou sem referência a edema</li> </ul> <b>Artigos não relacionados:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Artigos que apenas abordam SVCS</li> <li>- Artigos que apenas abordam Angioedema</li> </ul>	6
“angioedema” AND “lymphoma” NOT “hodgkin” / “angioedema” AND “follicular lymphoma”	Inglesa	Humana	01-01-1980 a 31-12-2017	57 / 3	<b>Títulos não relacionados:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausência de palavras-chave “angioedema” e/ou “lymphomas not hodgkin”</li> </ul> <b>Artigos não relacionados:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Artigos que apenas abordam angioedema</li> <li>- Artigos que apenas abordam LNH</li> <li>- Angioedema provocado por tumores não linfóides</li> <li>- Condições clínicas cuja apresentação mimetiza angioedema</li> </ul>	36

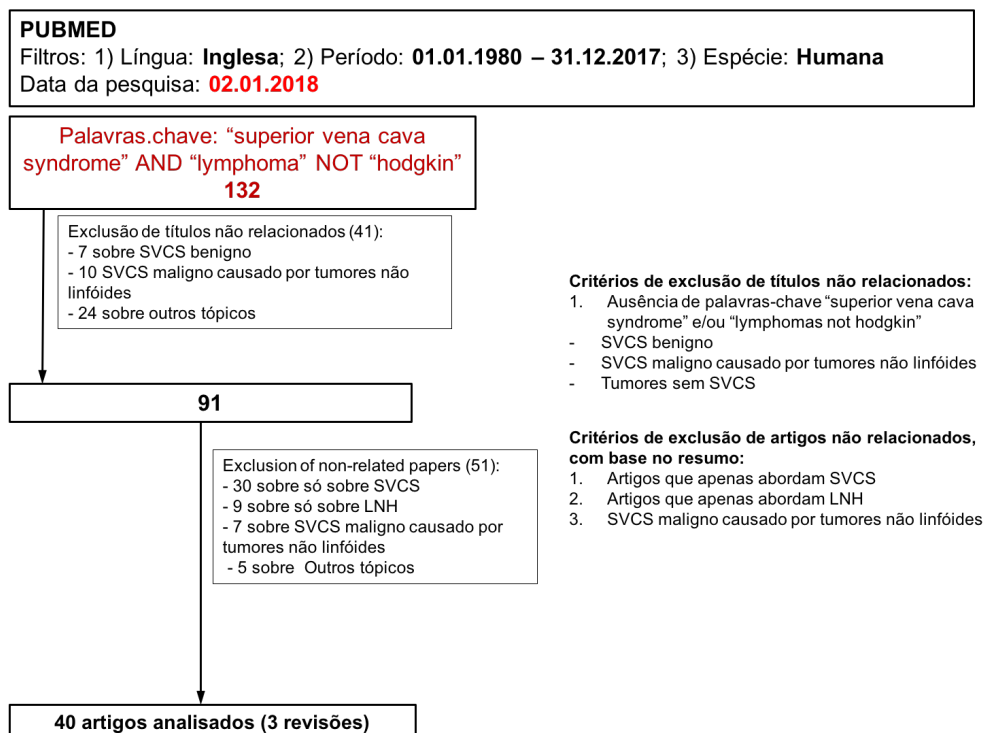
*Tabela Suplementar 2 – Pesquisas bibliográficas sistemáticas.*



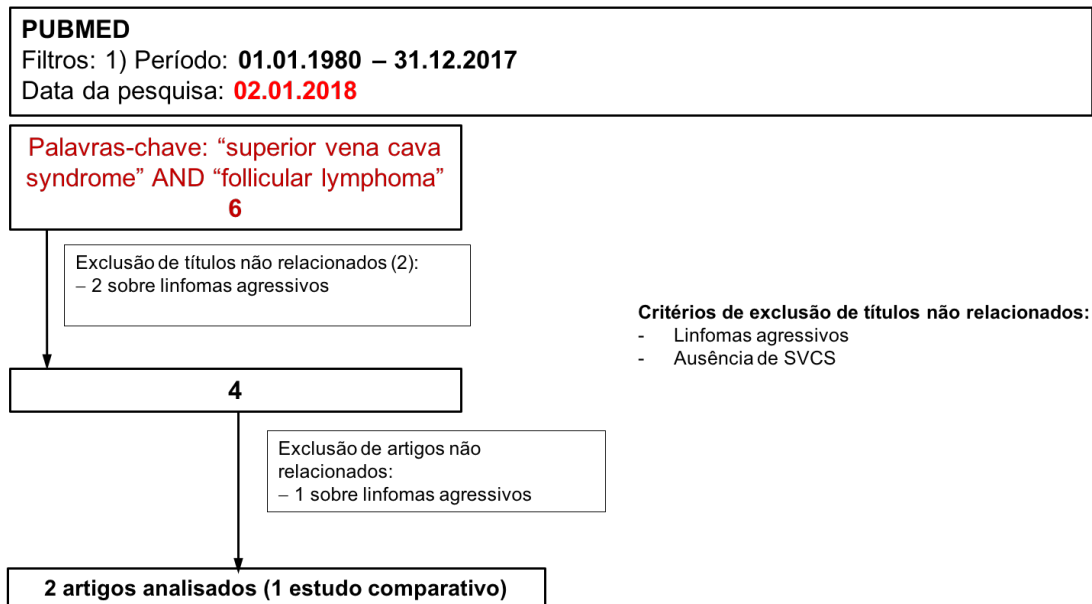
## Figuras Suplementares



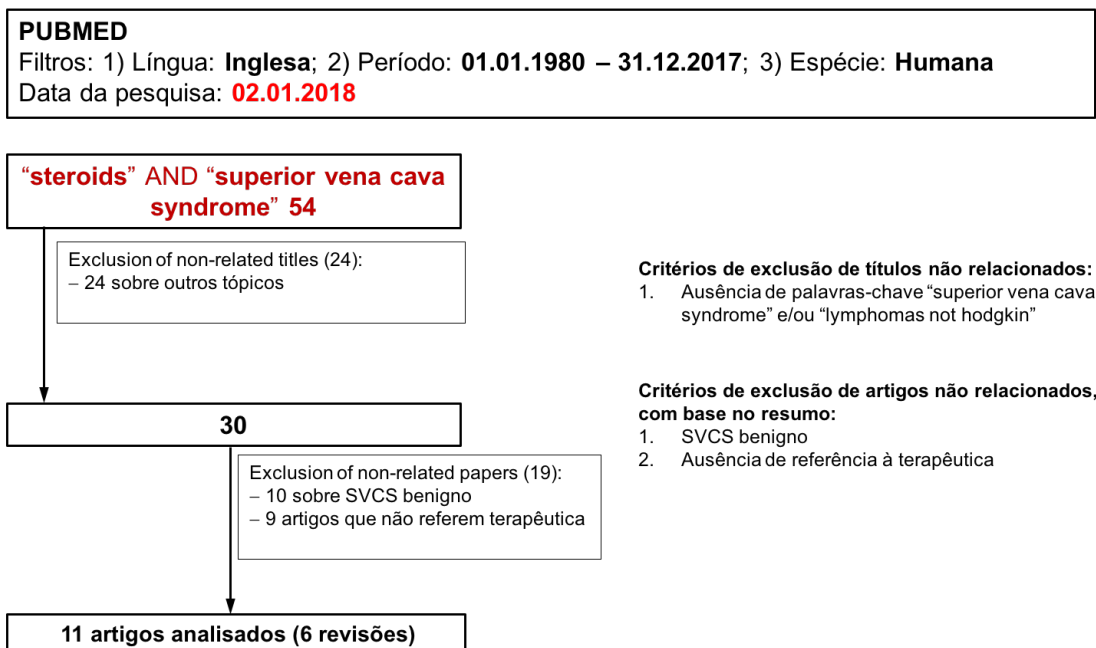
**Figura Suplementar 1 – Pesquisa bibliográfica sistemática sobre linfomas foliculares mediastínicos.**



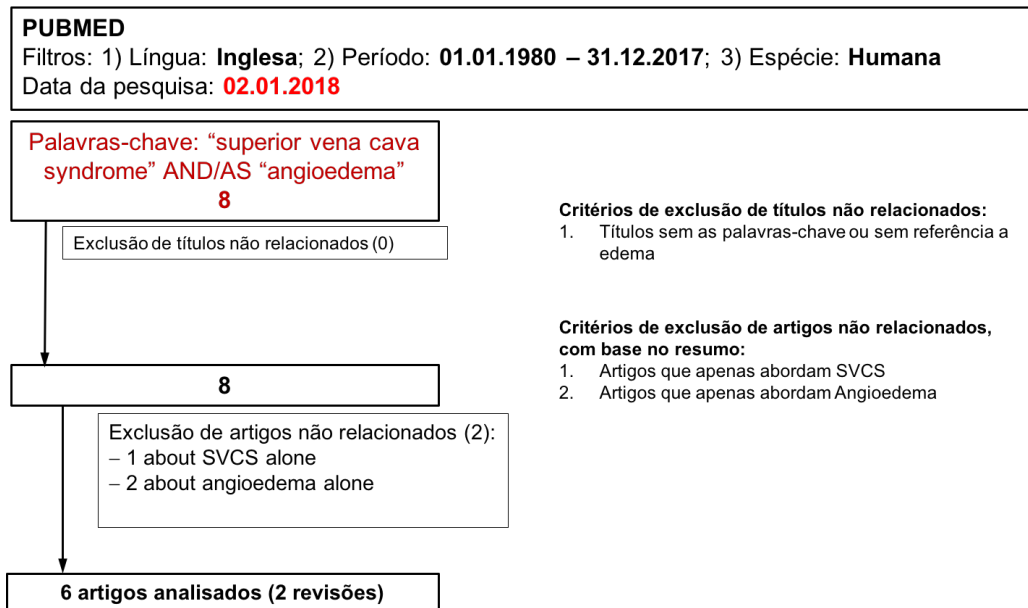
**Figura Suplementar 2 – Pesquisa bibliográfica sistemática sobre síndrome da veia cava superior em linfomas não-hodgkin.**



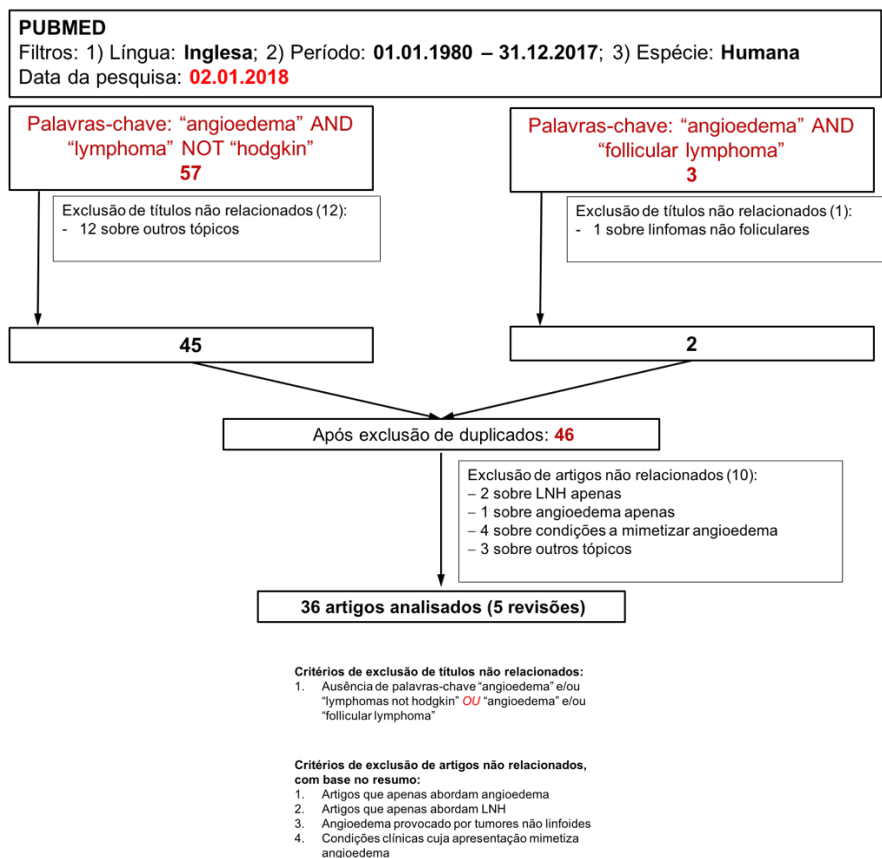
*Figura Suplementar 3 – Pesquisa bibliográfica sistemática sobre síndrome da veia cava superior em linfomas foliculares.*



*Figura Suplementar 4 – Pesquisa bibliográfica sistemática sobre o tratamento do síndrome da veia cava superior com corticosteroides.*



**Figura Suplementar 5 – Pesquisa bibliográfica sistemática sobre o síndrome da veia cava superior e angioedema.**



**Figura Suplementar 6 – Pesquisa bibliográfica sistemática sobre angioedema e linfomas não-hodgkin, nomeadamente linfomas foliculares.**